

/ **PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 2002-284702

(43)Date of publication of application : 03.10.2002

(51)Int.Cl.

A61K 45/08
A61K 9/08
A61K 9/107
A61K 31/135
A61K 31/167
A61K 31/4178
A61K 31/4402
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/16
A61K 47/34
A61P 17/00
A61P 17/04
A61P 29/00
A61P 31/10
A61P 43/00

(21)Application number : 2002-007517**(71)Applicant : TEIKA SEIYAKU KK
PFIZER PHARMACEUTICALS INC****(22)Date of filing : 16.01.2002****(72)Inventor : KIMURA TAKAHITO
AOKI TAKAHIKO
HARA AKIRA
MORITA YASUHIRO
SUZUKI TAKESHI**

(30)Priority**Priority number : 2001011032 Priority date : 19.01.2001 Priority country : JP**

(54) ANTIFUNGAL PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR EXTERNAL USE**(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an antifungal pharmaceutical preparation for external use having effects on enhancement of skin permeability or skin retention properties of an antifungal agent and suppression of inflammations or pruritic feelings and further high stability of the pharmaceutical preparation for treating parasitic diseases such as fungi.

SOLUTION: This antifungal pharmaceutical preparation for external use is characterized as comprising an antifungal agent, an antihistaminic agent, a compound of terpenes and urea.

LEGAL STATUS**[Date of request for examination] 12.01.2005****[Date of sending the examiner's decision of rejection]****[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or**

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-284702

(P2002-284702A)

(43)公開日 平成14年10月3日 (2002.10.3)

(51)Int.Cl.
A 61 K 45/08
9/08
9/107
31/135
31/167

識別記号

F I
A 61 K 45/08
9/08
9/107
31/135
31/167

テマコード(参考)
4 C 0 7 6
4 C 0 8 4
4 C 0 8 6
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-7517(P2002-7517)
(22)出願日 平成14年1月16日 (2002.1.16)
(31)優先権主張番号 特願2001-11032(P2001-11032)
(32)優先日 平成13年1月19日 (2001.1.19)
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 390031093
ティカ製薬株式会社
富山県富山市荒川一丁目3番27号
(71)出願人 000204343
ファイザー製薬株式会社
東京都新宿区西新宿2丁目1番1号
(72)発明者 木村 隆仁
富山県富山市太郎丸2区81
(72)発明者 青木 貴彦
富山県富山市藤木2071番地-5
(74)代理人 100086324
弁理士 小野 信夫 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 外用抗真菌製剤

(57)【要約】

【課題】 抗真菌剤の皮膚浸透性や皮膚滞留性を高め、炎症や搔痒感を抑制する効果を持ち、かつ製剤の安定性の高い、真菌などの寄生性疾患治療を目的とする外用抗真菌製剤を提供すること。

【解決手段】 抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、テルペン類化合物および尿素を含有することを特徴とする外用抗真菌製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、テルベン類化合物および尿素を含有することを特徴とする外用抗真菌製剤。

【請求項2】 抗真菌剤が、チオコナゾール、エコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、クロコナゾール、ケトコナゾール、ネチコナゾール、ラノコナゾール、フルコナゾール、クロトリマゾール、イトラコナゾール、オモコナゾール、フェンチコナゾール、ターコナゾール、ビホナゾール、ジエチルジチオカルバミン酸、トルナフタート、トルシクラート、リラナフタート(ピリテート)、テルビナフィン、ナフチフィン、エキサラミド、ブテナフィン、アモロルフィン、ハロプロジン、シクロピロクスオラミン、グアニジノチアゾール、トリコマイシン、バリオチン、シッカニン、ピロールニトリル、ウンデシレン酸、フェニル-1-ヨード-10-ウンデシノエート、チアントール、ナイスタチン、2, 4, 6-トリプロムフェニルカプロン酸エステル、トリメチルセチルアンモニウムベンタクロロフェネート、イオウ、木槿皮およびこれらの塩からなる群より選ばれる化合物の一種または二種以上である請求項1記載の外用抗真菌製剤。

【請求項3】 抗ヒスタミン剤が、ジフェニルビラリン、ジフェニルイミダゾール、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、メピラミン、クロルシクリジン、ブロメタジン、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、エビナスチン、アステミゾール、テルフェナジン、ブリマミド、メチアミド、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、ファモチジン、チオベラミド、クロベンプロピットおよびこれらの塩からなる群より選ばれる化合物の一種または二種以上である請求項1または2記載の外用抗真菌製剤。

【請求項4】 テルベン類化合物が、メントール、ボルネオール、シトロネオール、ゲラニオール、リナロール、 α -テルピネオール、テルピネン-4-オール、チモール、カンフル、カンフェン、p-メンタン、1-p-メンテン、 α -ピネン、 β -ピネンおよびリモネンからなる群より選ばれる化合物の一種または二種以上である請求項1ないし3の何れかの項記載の外用抗真菌製剤。

【請求項5】 抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、テルベン類化合物および尿素の配合量が、それぞれ、0.1~30質量%、0.1~5質量%、0.1~10質量%および1~12質量%である請求項1ないし4の何れかの項記載の外用抗真菌製剤。

【請求項6】 抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、テルベン類化合物および尿素の組合せが、それぞれ、チオコナゾール、ジフェンヒドラミン、1-メントールおよび尿素である請求項1ないし5の何れかの項記載の外用抗真菌製剤。

【請求項7】 更に局所麻酔剤を配合する請求項1ないし6の何れかの項記載の外用抗真菌製剤。

【請求項8】 局所麻酔剤が、アミノ安息香酸エチル、ジノカイン、塩酸ジノカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸リドカインおよびオキシポリエトキシドデカンよりなる群から選ばれる化合物の一種または二種以上である請求項7記載の外用抗真菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、真菌などによる寄生性疾患の治療薬として有用な外用抗真菌製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来から、真菌などによる寄生性皮膚疾患に対しては、チオコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸ミコナゾール、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール等の抗真菌剤を主剤とする外用剤による治療が主流である。しかし、寄生性皮膚疾患には難治性のものが多く、完全に治癒することは困難なことが多かった。

【0003】 この原因としては、次の理由が挙げられる。すなわち、一般的に皮膚真菌は、皮膚の最外層部を覆っている角質層の内部に繁殖するため、通常の組成物の状態では抗真菌剤が皮膚組織に移行しにくく、また、一旦抗真菌剤が皮膚組織に移行しても、これが真菌の生息する皮膚組織に長く滞留せず、さらに皮下組織に移行してしまうと考えられる。さらに、真菌が寄生することによって皮膚に炎症が併発するが、その搔痒感のため、患部を搔爬することが多く、ここから細菌などによる二次感染をまねいてしまうと考えられている。

【0004】 このように、寄生性皮膚疾患の治療が難しいことについては、いくつかの要因が挙げられており、これらの問題点を解決するために種々の佐薬を配合した抗真菌外用製剤が提案されている。しかし、外用製剤中に複数の薬剤を添加することにより、皮膚刺激が生じたり、製剤の安定性が損なわれる等の新たな問題が生じていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的は、抗真菌剤の皮膚浸透性や皮膚滞留性を高め、炎症や搔痒感を抑制する効果を持ち、かつ製剤の安定性の高い、真菌などの寄生性疾患治療を目的とする外用抗真菌製剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、外用抗真菌製剤の処方に關し、銳意研究を重ねた結果、抗真菌剤の他に、抗ヒスタミン剤、テルベン類化合物および尿素を配合した製剤が上記課題を解決することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】 より詳しくは、抗真菌剤を含有する製剤にテルベン類化合物を配合することにより、抗真菌剤の皮

膚透過性を高めることができ、また、尿素を配合することにより皮膚滞留性を高めることを見出した。更に、尿素は、水の存在下において不安定で、徐々に分解してしまうという性質を有しているが、抗ヒスタミン剤を同時に配合すれば、水の存在下においても分解しにくく安定であり、しかも配合された抗ヒスタミン剤は、同時に炎症や搔痒感を鎮めることを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち本発明は、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、テルペン類化合物および尿素を含有することを特徴とする外用抗真菌製剤を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の外用抗真菌製剤において、主薬として配合される抗真菌剤としては、外用に用いることのできるものであれば特に制約はないが、その例としては、チオコナゾール、エコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、クロコナゾール、ケトコナゾール、ネチコナゾール、ラノコナゾール、フルコナゾール、クロトリマゾール、イトラコナゾール、オモコナゾール、フェンチコナゾール、ターコナゾール、ビホナゾール、ジエチルジオカルバミン酸、トルナフタート、トルシクラート、リラナフタート(ピリテトレート)、テルビナフィン、ナフチフィン、エキサラミド、ブテナフィン、アモロルフィン、ハロプロジン、シクロピロクスオラミン、グアニジノチアゾール、トリコマイシン、バリオチン、シッカニン、ピロールニトリン、ウンデシレン酸、フェニル-11-ヨード-10-ウンデシノエート、チアントール、ナイスタチン、2, 4, 6-トリプロムフェニルカブロン酸エステル、トリメチルセチルアンモニウムベンタクロロフェネート、イオウ、木槿皮などが挙げられる。

【0010】また、抗真菌剤には、上記化合物の塩、例えば、硝酸エコナゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸スルコナゾール、塩酸クロコナゾール、塩酸ブテナフィンなどの有機酸塩または無機酸塩や、ジエチルジオカルバミン酸亜鉛やウンデシレン酸亜鉛などの金属塩も含まれる。これらの抗真菌剤は、一種または二種以上組合せて使用することができる。

【0011】本発明の外用抗真菌製剤における抗真菌剤の含有量は、治療すべき真菌症に対する有効量であれば良く、一般には、例えば、全組成中0.1~30質量%、好ましくは0.2~25質量%とすれば良い。

【0012】一方、本発明の外用抗真菌製剤に配合される抗ヒスタミン剤としては、ジフェニルピラリン、ジフェニルイミダゾール、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、メビラミン、クロルシクリジン、プロメタジン、ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、エピナスチン、アステミゾール、テルフェナジ

ン、ブリマミド、メチアミド、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、ファモチジン、チオベラミド、クロベノプロピット等が例示される。

【0013】これらの抗ヒスタミン剤にも上記化合物の塩、例えば、塩酸ジフェニルピラリン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミンなども含まれる。これらの抗ヒスタミン剤は、一種または二種以上組み合わせて使用できる。

10 【0014】上記抗ヒスタミン剤のうち、好ましいものとしては、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、ジフェニルイミダゾール、クロルフェニラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、が挙げられる。

【0015】この抗ヒスタミン剤の、本発明の外用抗真菌製剤における好ましい配合量は、全組成に対して0.1~5質量%であり、より好ましくは、0.1~2質量%である。

【0016】更に、本発明の外用抗真菌製剤に配合されるテルペン類化合物としては、メントール、ボルネオール、シトロネオール、ゲラニオール、リナロール、 α -テルピネオール、テルピネー-4-オール、チモール、カンフル、カンフェン、p-メンタン、1-p-メンテン、 α -ピネン、 β -ピネン、リモネンなどを例示することができ、このうち、メントールが好ましい。

【0017】このテルペン類の好ましい配合量は、全組成中、0.1~10質量%程度であり、より好ましくは、0.1~5質量%である。

【0018】最後に、尿素の配合量に関しては、特に制限されないが、抗真菌剤や抗ヒスタミン剤の角質滞留性の向上という点において、全組成中1~12質量%が好ましく、より好ましくは2~10質量%である。

【0019】本発明の外用抗真菌製剤においては、上記した各必須成分の他に、局所麻酔剤を配合することができる。この局所麻酔剤としては、特にアミノ安息香酸エチル、ジブカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、オキシボリエトキシドデカン等が好ましく、これらの一種または二種以上を配合することができる。この局所麻酔剤の配合により搔痒感をより鎮めることができ、真菌などの寄生性疾患の治療という目的をより強く達成する効果を有する。

【0020】かくして得られる本発明の外用抗真菌製剤の形態は、患部に適用できる形態であれば特に制限されない。その形態の例としては、液剤、エアゾール剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤、バップ剤、テープ剤などが挙げられる。また、その形態に応じて、各種任意成分、例えば、慣用の基剤、溶解剤、溶解補助剤、溶剤、湿潤剤、乳化剤、賦形剤、粘着剤、粘稠剤、保存剤、酸化防止剤、安定化剤、界面活性剤、防腐剤、pH調整剤などを適宜使用することができる。

【0021】

【作用】本発明の外用抗真菌製剤は、抗真菌剤と抗ヒスタミン剤を配合することにより、真菌の殺菌・滅菌効果と抗炎症・鎮搔痒効果を同時に得るものであり、尿素およびテルペニ類化合物の配合によりこれらの有効成分の皮膚透過性および皮膚滞留性を向上させるとともに、抗ヒスタミン剤による尿素の安定効果をも奏させるものである。本発明の外用抗真菌製剤は、このような各成分の作用により、配合成分が互いに相補的であり、バランスの取れた、安定で薬効の増強された外用製剤となるので*10

*ある。

【0022】

【実施例】次に実施例および試験例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例等により何ら制約されるものではない。

【0023】実施例 1

外用クリーム：以下の表1に示す处方に従い、常法によって抗真菌剤含有クリームを調製した。

【0024】

【表1】

	本発明品1	比較品1	比較品2
チオコナゾール	1.0	1.0	1.0
ジフェンヒドラミン	1.0	1.0	1.0
尿 素	5.0	—	—
1-メントール	3.0	3.0	—
イソプロピルメチルフェノール	0.3	0.3	0.3
リドカイン	2.5	2.5	2.5
グリチルレチン酸	0.5	0.5	0.5
プロピレングリコール	5.0	5.0	5.0
モノステアリン酸グリセリン	3.0	3.0	3.0
ポリオキシエチレンセチルエーテル	3.0	3.0	3.0
ステアリルアルコール	4.0	4.0	4.0
セタノール	4.0	4.0	4.0
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリン	4.0	4.0	4.0
精 製 水	適 量	適 量	適 量
合 計	100.0	100.0	100.0

(単位はg)

【0025】実施例 2

外用液剤：以下の表2に示す处方に従い、常法によって抗真菌剤含有液を調製した。

【0026】

【表2】

	本発明品2	本発明品3	比較品3
チオコナゾール	1.0 g	1.0 g	1.0 g
ジフェンヒドラミン	1.0 g	—	—
マレイン酸クロルフェニラミン	—	0.5 g	—
尿 素	5.0 g	5.0 g	5.0 g
1-メントール	3.0 g	3.0 g	3.0 g
イソプロピルメチルフェノール	0.3 g	0.3 g	0.3 g
リドカイン	2.5 g	2.5 g	2.5 g
グリチルレチン酸	0.5 g	0.5 g	0.5 g
エタノール	52.0 g	52.0 g	52.0 g
マクロゴール400	12.0 g	12.0 g	12.0 g
水酸化ナトリウム	適 量	適 量	適 量
精 製 水	適 量	適 量	適 量
合 計	100.0 ml	100.0 ml	100.0 ml

【0027】試験例 1

皮膚透過性向上効果確認実験：実施例1で得た本発明品1および比較品1、2を被験薬剤とし、以下の方法により、それらに含まれる抗真菌剤の皮膚透過性を調べた。すなわち、ネンブタール麻酔下においてラット腹部皮膚を摘出し、脂肪分を取り除いた。この皮膚を、レシーバー液（PBS-リン酸緩衝液pH=5.0）4.5mlで満たした開口部面積1cm²のセルに、真皮側がレシーバー側になるように取り付けた。皮膚の表皮側に被験薬*

*剤を塗り、この時間を0時間とした。以後、0.25、0.5、1、2および4時間後にレシーバー液1.5mlを取り出し、代わりに1.5mlのレシーバー液をセル内に加えた。取り出したレシーバー液から各被験薬剤のチオコナゾール累積皮膚透過量を測定した。なお、試験は一群6例で行った。累積皮膚透過量の平均値を表3に示す。

【0028】

【表3】

	本発明品1	比較品1	比較品2
0.25時間後	33.75±4.3	40.22±7.78	20.05±3.77
0.5時間後	48.95±5.62	59.10±11.93	30.54±5.16
1時間後	55.92±5.27	64.55±12.01	38.68±6.54
2時間後	61.82±6.01	69.36±12.39	43.97±7.41
4時間後	68.17±7.18	80.43±14.64	49.75±9.22

(単位は $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 平均値±S.E.)

【0029】この結果により、テルベン類である1-メントールの皮膚透過性向上効果が確認できる。なお、尿素を配合した本発明品1の累積皮膚透過量が比較品1に比して少ないのは、尿素が1-メントールの皮膚透過性向上効果を阻害しているように見えるが、次の皮膚滞留性向上効果確認試験結果からわかるように、尿素には皮膚滞留効果があり、結果として皮膚組織を通過する量が減少したと判断される。

【0030】試験例 2

皮膚滞留性向上効果確認実験：実施例1で得た本発明品1および比較品1、2を被験薬剤とし、それらに含まれる抗真菌剤の皮膚滞留性を調べた。すなわち、雄性ラット（体重約150g）5例を1群とし、これらラットの腹部皮膚を電気カミソリにより除毛した後、ペントバルビタールナトリウムで麻酔した。次いで、2×2cm²

の薬包紙に被験製剤20mgを秤量し、除毛したラットの腹部に投与した。薬包紙は粘着テープにより固定した。

【0031】被験薬剤投与4時間後にペントバルビタールナトリウム麻酔下において、粘着テープをはずした後、腹部に残留している被験薬剤を生理食塩液を用いて除去した。被験薬剤の投与部位を切り出し、皮下組織を除去した後、切り出した皮膚組織を細切し、2mlの1N水酸化カリウム溶液に一晩浸漬した。翌日、浸漬しておいた組織をホモジナイズし、酢酸エチル6mlを加えて10分間振盪抽出した。3000rpm、10分間の遠心分離の後、酢酸エチル層5mlを分取した。酢酸エチルの留去後、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ バラオキシ安息香酸ヘプチル内部標準液2mlを添加し、液体クロマトグラフィーにて、切り出した皮膚組織1gあたりのチオコナゾール

滞留量を測定した。この結果を表4に示す。

【0032】

【表4】

	平均 ± S.E.
本発明品1	9.54 ± 1.18
比較品1	4.98 ± 0.53
比較品2	6.72 ± 1.33

(単位は、 $\mu\text{g}/\text{g}$)

*: $p < 0.05$ vs 本発明品1

* 【0033】試験例 3

尿素安定性試験：実施例2で調製した本発明品2、3および比較品3を、室温および40°C/75%RHで保存し、これらでのpHの経時変化を測定した。この結果を表5に示す。

【0034】

【表5】

* 10

pH (室温保存)			
	調製直後	2週間後 (ΔpH)	4週間後 (ΔpH)
本発明品2	8.91	8.96 (0.05)	8.97 (0.06)
本発明品3	8.95	9.14 (0.19)	9.04 (0.09)
比較品3	8.82	9.05 (0.23)	9.11 (0.29)
pH (40°C/75%RH保存)			
	調製直後	2週間後 (ΔpH)	4週間後 (ΔpH)
本発明品2	8.91	8.92 (0.01)	9.13 (0.22)
本発明品3	8.95	9.18 (0.23)	9.32 (0.37)
比較品3	8.82	9.34 (0.52)	9.49 (0.67)

【0035】水溶液中の尿素が加水分解するとアンモニアが生成され、pHが上昇するが、上記結果から明らかのように本発明品2および3では、pH上昇度が比較品3に比べて小さく、尿素が安定に保たれることが示された。

【0036】

【発明の効果】本発明の外用抗真菌製剤は、配合された抗真菌剤に対して、テルベン類化合物が皮膚透過性向上効果を、尿素が皮膚滞留性向上効果を、抗ヒスタミン剤が抗炎症・鎮搔痒効果をそれぞれ付与すると同時に、配

合された抗ヒスタミン剤が製剤中の尿素の安定性向上効果を有するものである。

【0037】従って、本発明の外用抗真菌製剤は、抗真菌剤が速やかに皮膚中に浸透し、しかも十分な時間滞留して寄生した真菌に作用すると共に、真菌の寄生による炎症も抑制する作用を有するものであり、真菌の寄生により生じる種々の皮膚疾患、例えば、水虫、いんきんたむし、ぜにたむし、爪白癬、カンジダ、癬風等の治療に極めて有用なものである。

30 以上

フロントページの続き

(51) Int.CI.⁷

識別記号

マーク(参考)

A 6 1 K 31/4178

F I

A 6 1 K 31/4178

31/4402

31/4402

47/10

47/10

47/12

47/12

47/14

47/14

47/16

47/16

47/34

47/34

A 6 1 P 17/00

1 0 1

A 6 1 P

1 0 1

17/04

17/04

29/00

29/00

31/10

31/10

43/00

43/00

1 2 1

1 2 1

(72)発明者 原 章
富山県富山市田中町四丁目9番14-202号

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA17 AA96 BB31 CC01
CC04 CC20 CC34 DD08 DD37
DD43 DD46 DD54 EE23 FF12

(72)発明者 森田 泰弘
富山県新湊市八幡町3丁目6番22号

FF15 FF16 FF31 FF34 FF39

(72)発明者 鈴木 健史
東京都世田谷区宇奈根3丁目4番12号

FF56 FF57 FF61
4C084 AA20 AA24 AA27 MA02 NA11
NA12 NA13 ZA891 ZA901
ZB112 ZB132 ZB351 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC17 BC38 GA04
GA07 MA03 MA05 NA11 NA12
NA13 ZA89 ZA90 ZB11 ZB13 ZB13
ZB35 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA05 GA01 GA31
MA03 MA05 NA11 NA12 NA13
ZA89 ZA90 ZB11 ZB13 ZB35
ZC75